06 LES LEUCEMIES AIGUES.

« La Mesure de l'amour, c'est d'aimer sans mesure »
– Saint augustin –

I. DEFINITION.

C'est une prolifération maligne du tissu hématopoïétique avec expansion monoclonale de cellules immatures ou blastes : Myéloblastes (LAM) ou lymphoblastes (LAL) et / ou disparition des lignées hématopoïétiques N!

[Blocage de maturation des Blastes +++]

II. EPIDEMIOLOGIE.

- Affection survenant à tout âge avec une prédominance masculine.
- LAL : leucémie aiguë de l'enfant entre (2 à 15) ans ; c'est la + fqte des leucémies aiguës de l'enfant et represente le 1er Kc chez l'enfant et 20% des leucémies aiguës de l'adulte.
- LAM : (80 à 90) % des leucémies aiguës de l'adulte.

III. ETIOPATHOGENIE - FACTEURS PREDISPOSANTS.

1° Génétique constitutionnelle :
* Trizomie 21.
* Anémie de Fanconi.
* Neurofibromatose. = nbses tumeurs bénignes disséminées ds l'organisme avec ds malformat° Nerveu

2° Jumeau monochorial (m̄ oeuf).

3° Radiations ionisantes et toxiques :
* Benzène et tabac.
* Radiothérapie et chimiothérapie.
* Explosion atomique.
* ATB : CHLORAMPHENICOL ;
* Anti-infl ttes : PHENYL BUTAZONE.

4° Facteurs infectieux : EBV est incriminé dans la LAL3 et le lymphome de BURKITT.

IV. CLINIQUE.

Tableau d'installation aiguë en moins de 3 mois.

1° TABLEAU CLASSIQUE.

association inconstante de signes d'insuffisance sanguine et d'1 Sd tumoral.

A. SIGNES D'INSUFFISANCE SANGUINE.

En premier plan ds les LAM par rapport aux LAL.

① Sd anémique : asthénie ; Hypotension artérielle ; palpitations ; dyspnée et céphalées.

② fièvre : avec foyers Buccopharyngés ; anaux ; génitaux, les germes sont en général des germes GN (G⊖).
Ou bien parfois fièvre leucémique sans foyers infectieux.
③ Hémorragies : * purpura pétichéal ou ecchymotique.
* Hgies muqueuses : gingivorragies ; ménorragies / métrorragies.
* Hgies Viscérales : dont la plus grave est l'Hgie cérébroméningée (PC vital mis en jeu).

B. SYNDROME TUMORAL.
• Fréquent ds les LAL. avec : * ADP.
* SPM.
* HPM.
* Douleurs osseuses.
• le Sd tumoral est Corrélé avec un mauvais pronostic.

C. AUTRES SINGNES. LAM4 et LAM5
• Localisation cutanée de nodules violacés, indolores et prurigineux : au nv du Cuir Chevelu, de la face, de la paume, de la plante et du tronc surtt ds les LAM4 et LAM5.
• Gingivite hypertrophique ou hypertrophie gingivale : apanage des LAM4 / LAM5.

2° ASPECTS CLINIQUES PARTICULIERS.
• Sd de leucostase pulmonaire et cérébroméningée : apanage des hyper leucocytoses.
• insuffisance respiratoire aiguë et insuffisance circulatoire : necessite une ↓ rapide de l'hyperleucocytose avec TRT et prévent° du Sd de lyse tumorale.
• CIVD (Coagulation intraveineuse dessiminée). surtt LAM3 et secondairmt LAM4 et LAM5.
• Sd Cave Supérieure avec Compression de la VCS : apanage des Formes tumorales : intérêt d'1e réduction rapide du Sd tumoral (chimiothérapie).

V- EXPLORATIONS.
1° L'HEMOGRAMME. (Hyper leucocytose +++ ; leucopénie ++ ; Tx normal de GB +).
• FNS : * anémie normocytaire normo-chrome arégénérative d'intensité variable.
* GB : Tx Variable : • Neutropénie < 1600/mm³ avec risques infectieux si PN < 500/mm³.
• ± blastose sanguine (au FS).
- Les formes hyper leucocytaires sont de mauvais PC.
* thrombopénie ds 95% des cas. avec :

- plq < 50.000/mm³ ⇒ Hgie symptomatique.
- plq < 20.000/mm³ ⇒ risques d'Hgies graves.

2°- LE MEDULLOGRAMME. +++

Confirme le DC.

A: COLORATION MGG.

permet d'étudier l'aspect morphologique et montre :

- Classification FAB (francoaméricanobritanique) : infiltration par + de 30% bla
- Classification OMS : infiltration par + de 20% de blastes. Coloratio MGG
- ↓ ou disparition des lignées hématopoïétiques normales.

▸ Les blastes sont des ¢ hématopoïétiques jeunes ; immatures à chromatin fine, ± nucléolés, avec un rapport $\frac{N}{P}$ ↑ et dont le cytoplasme est basophile pouvant comporter des granulations ou un batonnet d'Auer dans les LAM (pathognomonique) +++.

B. PROPRIÉTÉS CYTOCHIMIQUES.

- Noir Soudan ⊕ et PAS ⊖ → LAM.
- Noir Soudan ⊖ et PAS ⊕ → LAL.

C- CLASSIFICATION IMMUNOLOGIQUE.

- Grace au Cluster de différenciation " CD".

- CD_{19} ; CD_{20} ; CD_{21} ; CD_{22} → LAL_B (adulte).
- CD_3 ; CD_5 ; CD_7 → LAL_T (enfant).

Il existe des leucémies aiguës Biphynotypées (Mixtes ??) et des leucémies aiguës indifférenciées. de PC mauvais.

D. ANALYSE CYTOGÉNÉTIQUE.

Recherche des facteurs de bon et de mauvais Pronostic.

- Hypoploïdie et translocation 9-22 (Ph⊕) ▸ mauvais PC. } LAL.
- Hyperploïdie ▸ bon PC

- inversion du Chromosome 16. bon PC ds les LAM_4.
- Translocation 15-17 = Bon PC ds les LAM_3.

F. BIOLOGIE MOLECULAIRE.

Intérêt ds la maladie résiduelle.

- LAL1 : Blastes de petite taille non nucléolés monomorphes.
- LAL2 : anisocytose (anomalie de Taille : petite ; grande) nucléolés
- LAL3 : grands blastes Vacuolés ⇒ lymphome de BURKITT
- LAM1 : Sans maturation.
- LAM2 : avec maturation

UMMTO — ABACHI Sofiane.

- LAM3 : Promyélocytaire (batonnets en fagot) arrêt de Maturation
- LAM4 : Myélomonocytaire (granuleux murs + monocytes).
- LAM5 : monoblastique.
- LAM6 : Erythroleucémie.
- LAM7 : mégacaryoblastique.
- LAM8 : indifférenciée.

VI. DC DIFFERENTIEL.

1. Sd mononucléosé (MNI) : simule une LAL chez l'enfant. (mononucléose infectieuse).
2. envahissement médullaire par un lymphome : simule une LAL chez l'adulte.
3. Neuroblastome : tumeur solide ; ayant la capacité d'envahir la MO.
4. Aplasie médullaire.
5. Sd Myélodysplasique = état préleucémique : anomalie qualitative de la MO → simule une LAM.

VII. FACTEURS PRONOSTICS :

- Ds 25% risque standard
- Ds 75% Haut risque :
  * Facteurs de risque ds les LAL : (mauvais PC).
    - Hyperleucocytose.
    - âge > 35ans.
    - LAL_B.
    - Philadelphie (+) : translocation 9-22.
    - Chimiorésistance et Corticorésistance.

VIII. EVOLUTION.

- Sans TRT : décès en QLQ semaines.
- Avec TRT : Soit :
  1. Rémission Complète : - disparition des signes initiaux : Sd tumoral et Sd d'insuffisance sanguine.
     - Normalisation de l'hémogramme avec : PN > 1600/mm³ ; plq > 150.000/mm³ ; disparition de l'hémoblastose avec
     - Au Frottis medullaire (riche) : présence de <5% de blastes.
  2. Echec thérapeutique : Leucémies aiguës réfractaires ⇒ Décès.
  3. Rechutes : soit :
     * rechutes médullaires : signes d'insuffisance sanguine + Sd tumoral.
     * rechutes extra-médullaires :

- **Neuro-méningées** : HTIC ; paralysie des paires crâniens ; déficit neurologique.
- **testiculaires** : tuméfaction dure, non douloureuse, rouge de 1 ou des 2 testicules.

* rechutes combinées.

IX. BILANS DES LOCALISATIONS ET BILAN PRETHERAPEUTIQUE.

- Bilan d'hémostase : TP ; TCK ; Fibrinogène ; PDF ; Facteurs V, VIII à la recherche d'1e CIVD → LAM3.
- Bilan de lyse tumorale :
- Bilan rénal = urée. créat ; acide urique.
- Ionogramme sanguin : calcémie ; phosphorémie.
- Bilan hépatique.
- Ponction lombaire (PL) : systématique.
- TLT : ADP médiastinales.
- Echographie abdominale : reins, voies urinaires / compressions.
- Echocardiographie : drogues cardiotoxiques.
- ECG.
- groupage phénotypé et phénotypage HLA.
- Sérologies virales : (statut avant les transfusions).

X. TRT.

1°. BUTS DU TRT.

- Obtenir une rémission complète par une chimiothérapie d'induction associée à un TRT symptomatique.
- Guérison par greffe de la MO ou par une chimiothérapie.

2°. TRT SYMPTOMATIQUE.

CPS : Concentré plaquettaire Standard.
CUP : Concentré unitaire plq.

- Réanimation hématologique et métabolique.
  - * Lutter contre l'anémie : transfusion par culot globulaire phénotypé, filtré, isogroupe et isorhésus.
  - * TRT et prévention des CPC hémorragiques.

    . Transfusion de concentrés plaquettaires 1CPS/10kg (adulte) et 1CPS/5kg (enfant) ou CUP (1 CUP = 8CPS).
    - → plq < 10.000/mm³ : Transfusion.
    - → plq < 15.000/mm³ + fièvre + ↓ rapide du T° de plq.
    - → > 50.000 = hyperleucocytose (viscosité).
    - → grossesse hémorragique. plq ± 20.000

    . CIVD : ± héparine (maintenir plq 30000 ± PFC) ???

3° TRT ET PREVENTION DES INFECTIONS.

- Isolement du malade en chambre préalablement stérilisée.
- Hygiène corporelle stricte.
- Nouriture propre et stérile (cuite à la cocote minute) pas de laitages.
- Décontamination digestive : ERCEFURYL.
- Prevention de pneumocystis carini : BACTRIM.
- Prevention des infections fongiques : Bicarbonates et fongiso (soins de bouche).

4° TRT CURATIF.

- fièvre : enquête bactériologique, ATBpie double : β Lactamines et aminosides avec escalade thérapeutique (ajustement selon ATBgramme); antiviraux; antifongiques.
- prévention des CPC métaboliques : hyperhydratation 3 l/m² de surface corporelle avec serum glucosé sans K^+; sans Ca^+ avec Na^+,
  ± LASILIX + hypourécrémiants : - ALLOPURINAK : détourne la Iᵗᵉ ac. urique.
  - URATE OXYDASE : bloque l'ac. urique.
- Progestatifs en continu : afin de bloquer le cycle chez la femme en âge de procréation et éviter les saignements.
- Sd de leucostase → chimiothérapie en urgence.

5° TRT SPECIFIQUE.

Chimiothérapie par voie générale et intratéchale pr une rémission complète; une guerison suivie d'1e consolidation par chimiothérapie ou par greffe de MO.

LAL

- Induction : * Préphase : Corticoïdes pour evaluer la corticosensibilité.
  * Antracyclines; Corticoïdes; ONCOVIN; ASPARAGINASE.
- Consolidation : prévention et TRT des rechutes neuroméningées et testiculaires + maladie résiduelle.
- TRT d'entretien : maladie résiduelle : METHOTREXATE ; PURINETHAL.

LAM

- induction Par : Antracyclines; Rubidomycine; Aracytine.
- Chimiothérapie intratechale : LAM hyperleucocytaire > 100.000/mm³; LAM4; LAM5.
- La Consolidation par chimiothérapie ou greffe de MO :
  - Acide Tout transrétinoïque OUATRA : agent de différenciation de LAM3 ; pas de CIVD; ms^d tumoral.
  - Radiothérapie cranéo spinal et testiculaire.

- EFFETS SECONDAIRES.

- Aplasie médullaire à court terme.
- Signes digestifs : Douleurs abdominales ; VMGT.
- ONCOVIN : Neurotoxicité.
- ONDOXAN : Cystite hémorragique / stérilisant.
- METHOTREXATE : toxicité rénale, hépatique, cutanée.
- Antracyclines : Toxicité cardiaque.
- Effets Cancérogènes.

- RESULTATS.

- LAM (60 à 85)% = rémission Complète.
- Chimiothérapie (10 à 30)% guérison
- actuelle (40 à 50)%.

- LAL.
  - adulte : (30 à 40)% de survie longue.
  - enfant 80% de guérison.

UMMTO — ABACHI Sofiane.

[signature]